

論 文 内 容 要 旨

題目 Brain-derived neurotrophic factor knock-out mice develop non-alcoholic steatohepatitis
(脳由来神経栄養因子のノックアウトマウスは非アルコール性脂肪肝炎を発症する)

著者 Mayuko Ichimura-Shimizu, Masami Kojima, Shingo Suzuki, Misaki Miyata, Yui Osaki, Konomi Matsui, Toshiyuki Mizui and Koichi Tsuneyama

2023年10月2日発行 Journal of Pathology 第261巻第4号
465ページから476ページに発表済

DOI: 10.1002/path.6204

内容要旨

【背景と目的】

非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) は肝臓における脂肪変性に加えて炎症や線維化を呈する進行性の肝疾患である。NASH は肥満やインスリン抵抗性を基盤として発症することからメタボリックシンドロームの肝臓での表現型と捉えられている。その一方で、肝臓における病態形成に肝外組織の関与が報告され、NASH 発症機序の全容は未だ解明されていない。

脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) は脳における神経細胞の生存、分化、シナプス可塑性を促進する成長因子として発見され、その発現低下はうつ病をはじめとする脳機能障害の発症に関連する。また、BDNF シグナルは摂食調節やエネルギー代謝にも関与することが明らかとなっている。つまり、BDNF 機能の障害は脳だけでなく末梢の疾患にも寄与すると考えられた。よって、本研究では BDNF 発現低下が関与する末梢病態を明らかにすることを目的とした。

【方法】

雄性 BDNF ヘテロノックアウト (BDNF^{+/-}) マウスおよび前駆体 BDNF が成熟型 BDNF に非効率的に変換される遺伝子改変マウスである proBDNF-ノックイン (BDNF^{+pro}) マウスを群飼いし、普通食を与えた。10ヶ月齢で全身の臓器を病理組織学的に分析した。BDNF^{+/-}マウスの凍結肝を用いて RNA シーケンス解析を実施した。また、BDNF による摂食抑制作用の可能性を排除するために BDNF^{+pro} マウスに摂餌制限 (pair-feeding) を施した。

【結果】

BDNF^{+/-}およびBDNF^{+pro}マウスの肝臓では、NASHの特徴的病変である中心静脈周囲に優位な脂肪変性、好中球浸潤を伴う小葉内炎症、肝細胞のブルーニング変性、および線維化がみられた。また、ヒトのNASHにおける臨床的特徴である肥満、高血糖および高インスリン血症がみられた。遺伝子オントロジー解析では、BDNF^{+/-}マウス肝において脂質代謝障害、好中球の凝集および酸化ストレスの亢進に関与する遺伝子の変化が確認された。

BDNF発現低下マウスはBDNFが食欲中枢に抑制的に作用することにより過食を生じ、肥満関連代謝障害が引き起こされることが知られる。そこで、肥満を生じる前の6週齢BDNF^{+pro}マウスに10週間のpair-feedingを施した結果、自由摂食マウスに比較して摂食制限マウスでは体重増加や血糖値上昇、肝脂肪化は抑制されたにもかかわらず、好中球を含む炎症細胞の浸潤および肝細胞障害が生じていた。

【考察・まとめ】

BDNF^{+/-}およびBDNF^{+pro}マウスを用いた病理組織学的解析および遺伝子オントロジー解析によって、BDNF発現低下が脂肪肝炎病態の発症に関与することを示した。その機序として、BDNF発現の低下は視床下部を介して過食性の脂肪肝を誘導する可能性、また、肥満に依存しない機序で直接的に肝細胞障害を誘導する可能性が示された。更なる研究として肝臓を構成する各細胞におけるBDNFシグナル経路を詳細に解析することは、NASH病態の理解に役立つものと考えられる。